

## INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HERTZ, Oliver  
V. Bezold & Sozien  
Akademiestrasse 7  
D-80799 München  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 09 December 1999 (09.12.99)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference 14656/PCT Ri	
International application No. PCT/EP99/03834	International filing date (day/month/year) 02 June 1999 (02.06.99)

1. The following indications appeared on record concerning:	
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address HERTZ, Oliver V. Bezold & Sozien Brienner Strasse 52 D-80333 München Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 089/524001
	Facsimile No. 089/526898
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address HERTZ, Oliver V. Bezold & Sozien Akademiestrasse 7 D-80799 München Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 089/38 99 980
	Facsimile No. 089/38 99 98 50
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  G. Bähr
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 14656/PCT Ri	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/03834	International filing date (day/month/year) 02 June 1999 (02.06.99)	Priority date (day/month/year) 10 June 1998 (10.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 27/447		
Applicant MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

RECEIVED  
MAY - 8 2001  
TC 1700 MAIL ROOM

Date of submission of the demand 24 November 1999 (24.11.99)	Date of completion of this report 17 July 2000 (17.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/03834

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-3,5-13, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages 4,4a, filed with the letter of 15 June 2000 (15.06.2000),  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1-9, filed with the letter of 15 June 2000 (15.06.2000),  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/2-2/2, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03834

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1.

**This report makes reference to the following documents:**

D1: EVANS C E: 'DIRECT ON-LINE INJECTION IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS', ANALYTICAL CHEMISTRY, Vol. 69, No. 15, 1 August 1997 (1997-08-01), pages 2952-2954, XP000699461 ISSN: 0003-2700

D2: DE-A-41 39 211 (HITACHI LTD) 4 June 1992 (1992-06-04)

D3: WO-A-97/34138 (UNIV WASHINGTON; WILSON RICHARD K (US); MARDIS ELAINE R (US); PANU) 18 September 1997 (1997-09-18)

D4: WO-A-98/04909 (SOANE BIOSCIENCES) 5 February 1998 (1998-02-05)

#### 2.

**The present application meets the requirements of PCT Article 33 for the reasons given below.**

#### 2.1

Claim 1 pertains to an electrophoresis device with a plurality of discrete separation channels that may be separately loaded with samples, said channels being connected to a common injection channel, wherein sample take-up (via a microdispenser) is facilitated in the

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



vicinity of each separating channel by corresponding application areas located on the injection channel. A corresponding process for sample take-up is defined in Claim 8.

## 2.2

D4, which represents the closest prior art, discloses a similar device (see D4, Figure 18), but has only one common application area (D4, Figure 18, 233) for sample take-up.

The subject matter of Claims 1 and 8 is therefore novel (PCT Article 33(2)).

## 2.3

The problem addressed by the present application may therefore be seen to consist in enabling the individual separating channels to be loaded simultaneously in a sample-specific manner.

## 2.4

The device described in D4 (Figure 18) enables only a single sample to be applied (see D4, page 26, lines 21-25) and does not suggest to a person skilled in the art the introduction of multiple application areas into the device as per Claim 1.

## 2.5

Neither is the subject matter of Claims 1 and 8 yielded by a combination of D4 and any other document indicated in the international search report (D1-D3).

Consequently, the subject matter of Claims 1 and 8 involves an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03834

3.

Claims 2-7 and 9 are dependent on Claims 1 and 8, respectively, and therefore likewise meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

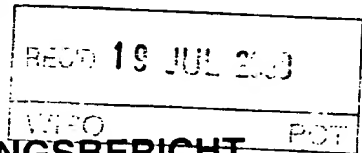
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 14656/PCT Ri	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03834	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/06/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N27/447		
Anmelder MAX-PLANCK-GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN et		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☒ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dies r Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  24/11/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  17.07.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Bravin, M  Tel. Nr. +49 89 2399 2417 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-3,5-13	ursprüngliche Fassung			
4,4a	eingegangen am	16/06/2000	mit Schreiben vom	15/06/2000

**Patentansprüche, Nr.:**

1-9	eingegangen am	16/06/2000	mit Schreiben vom	15/06/2000
-----	----------------	------------	-------------------	------------

**Zeichnungen, Blätter:**

1/2,2/2	ursprüngliche Fassung
---------	-----------------------

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- |  |         |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche,    | Nr.:    |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen,  | Blatt:  |

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1.**

**Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen :**

- D1: EVANS C E: 'DIRECT ON-LINE INJECTION IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS' ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 69, Nr. 15, 1. August 1997 (1997-08-01), Seiten 2952-2954, XP000699461 ISSN: 0003-2700
- D2: DE 41 39 211 A (HITACHI LTD) 4. Juni 1992 (1992-06-04)
- D3: WO 97 34138 A (UNIV WASHINGTON ;WILSON RICHARD K (US); MARDIS ELAINE R (US); PANU) 18. September 1997 (1997-09-18)
- D4: WO 98 04909 A (SOANE BIOSCIENCES) 5. Februar 1998 (1998-02-05)

**2.**

**Die vorliegende Anmeldung entspricht aus den folgenden Gründen den Erfordernissen des Artikels 33 PCT :**

**2.1**

Anspruch 1 betrifft eine Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen, die jeweils mit einem gemeinsamen Injektionskanal verbunden sind, wobei eine Probenaufnahme (durch einen Mikrodispenser) in der Nähe jedes Trennkanals durch entsprechende auf dem Injektionskanal liegenden Auftragsbereiche ermöglicht wird. Ein entsprechendes Verfahren zur Probenaufnahme wird im Anspruch 8 definiert.

**2.2**

Dokument D4, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart eine ähnliche Vorrichtung (siehe Fig. 18, D4), die jedoch nur einen gemeinsamen Auftragsbereich (233, Fig. 18, D4) für Probenaufnahme aufweist.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 8 ist somit neu (Art. 33(2) PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### **2.3**

Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, dass die einzelnen Trennkanäle zugleich und probenspezifisch beschickt werden können.

### **2.4**

Die in D4 beschriebene Vorrichtung (Fig. 18) ermöglicht lediglich den Auftrag einer einzigen Probe (siehe p. 26, Z. 21- 25, D4) und gibt dem Fachmann keinerlei Hinweis, mehrere Auftragsbereiche gemäß Anspruch 1 in diese Vorrichtung einzuführen.

### **2.5**

Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 8 folgt auch nicht aus einer Kombination von D4 mit irgendeinem anderen im internationalen Recherchenbericht angegebenen Dokument (D1, D2, D3).

Daher beruht der Gegenstand der Ansprüche 1 und 8 auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT.

### **3.**

**Die Ansprüche 2-7 und 9 sind vom Anspruch 1, bzw. vom Anspruch 8, abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT-übereinkommens in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Da von den Probenreservoirs nur rd. 1% des Volumens in den jeweiligen Trennkanal injiziert wird, ergibt sich ein unakzeptabler Probenverbrauch.

Aufgrund der genannten Nachteile ist der Einsatz miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen bisher nur eingeschränkt möglich.

Von C. E. Evans wird in „Anal. Chem.“ Band 69, 1997, Seite 2952 ff. ein Kapillarelektrophoresesystem beschrieben, bei dem Proben von einer Probenkapillare unter der Wirkung eines elektrischen Feldes in eine Trennkapillare überführt werden, die die Probenkapillare kreuzt. In DE-OS 41 39 211 wird ein Elektrophoresegerät mit mehreren Trennkanälen beschrieben. Die Trennkanäle werden über einzelne Kanalöffnungen beschickt. Um die Kanalöffnungen ist ein kanalförmiges Gefäß gebildet, das nach Beschickung der Kanäle mit einem Puffer gefüllt wird.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine verbesserte Elektrophoresevorrichtung anzugeben, bei der eine vergrößerte Zahl von Trennkanälen auf einem Chip angebracht werden kann. Die verbesserte Elektrophoresevorrichtung soll insbesondere eine vereinfachte Geometrie und verbesserte Trenn- und Detektionseigenschaften besitzen. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verwendung einer derartigen Elektrophoresevorrichtung anzugeben, mit dem insbesondere der Probenauftrag in die Elektrophoresevorrichtung vereinfacht und der Probenverbrauch verringert wird.

Diese Aufgabe wird durch eine Elektrophoresevorrichtung und ein Trennverfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 8 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Aufgabe der Erfindung wird insbesondere durch eine neue Kanalgeometrie gelöst, bei der die von den herkömmlichen Kreuzstrukturen an sich bekannten Quer- oder Probenkanäle jedes Trennkanals zu einem gemeinsamen Injektionskanal verbunden werden, der jeden Trennkanal kreuzt. Der Injektionskanal ist mit einer Elektrodeneinrichtung versehen, die lediglich zwei Elektroden an seinen Enden aufweist. In unmittelbarer Nähe jedes Kreuzungspunktes zwischen dem Injektionskanal und den Trennkanälen besitzt der Injektionskanal jeweils einen Auftragsbereich, in dem die Probenbeschickung erfolgt. Auf der dem Auftragsbereich gegenüberliegenden Seite jedes Kreuzungs-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

14656/PCT Hz/ap  
Max-Planck-Gesellschaft

PCT/EP99/03834

Neue Ansprüche 1 bis 9

1. Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen (S), die jeweils mit einem Probenkanal verbunden sind, von dem unter elektrischer Feldwirkung Proben in den jeweiligen Trennkanal injizierbar sind,

**dadurch gekennzeichnet, dass**

die Probenkanäle miteinander verbunden sind, so dass ein gemeinsamer Injektionskanal (I) gebildet wird, der die Trennkanäle (S) an Kreuzungspunkten schneidet und an seinen Enden Elektroden (E3, E4) zur Erzeugung der elektrischen Feldwirkung aufweist, wobei der Injektionskanal (I) an jeden Trennkanal (S) angrenzend auf einer vorbestimmten Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes einen frei liegenden Auftragsbereich (A) besitzt, der zur Probenaufnahme mit einem Mikrodispenser eingerichtet ist.

2. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der der Injektionskanal (I) an den Auftragsbereichen (A) jeweils Kanalerweiterungen besitzt.

3. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Injektionskanal (I) für jeden Trennkanal auf der dem jeweiligen Auftragsbereich (A) gegenüberliegenden Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes eine Molekülfalle (M) aufweist.

4. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 3, bei der die Molekülfalle (M) eine Kanalerweiterung, eine semipermeable Membran oder eine dreidimensionale, poröse Struktur ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trennkanäle (S) und der Injektionskanal (I) auf einem Trägerchip (C) ausgebildet sind, der Teil einer Elektrophoresekammer (K) mit Pufferreservoirs (P1, P2) jeweils mit einer Elektrode (E1 bzw. E2) ist.

6. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 5, bei der der Trägerchip (C) zur Einwegbenutzung eingerichtet und von der Elektrophoresekammer (K) lösbar ist.

7. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die Teil einer Analyseeinrichtung ist, die mindestens einen Mikrodispenser zur Probenzuführung in die Auftragsbereiche (A) des Injektionskanals (I) aufweist.

8. Verfahren zum Einsatz einer Elektrophoreseeinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet, dass**  
die Probenbeschickung der Probenkanäle mit einem Mikrodispenser erfolgt, wobei zur Probentrennung die Proben in den Injektionskanal (I) in der Nähe der Kreuzungspunkte zwischen dem Injektionskanal (I) und jeweils einem Trennkanal (S) eingebracht und unter Wirkung eines elektrischen Feldes im Injektionskanal in den Trennkanal überführt werden, wo die elektrophoretische Trennung erfolgt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, bei dem die Proben vor der Trennung in vorbestimmten Zonen am Beginn des Trennkanals elektrisch aufkonzentriert werden.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
FÜR DAS GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>14656/PCT Ri</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 03834</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>02/06/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>10/06/1998</b>
Anmelder <b>MAX-PLANCK-GES. ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN et</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 G01N27/447

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 04909 A (SOANE BIOSCIENCES) 5. Februar 1998 (1998-02-05) Seite 26, Zeile 17 - Zeile 28; Abbildung 18 ---	1,9
Y	EVANS C E: "DIRECT ON-LINE INJECTION IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 69, Nr. 15, 1. August 1997 (1997-08-01), Seiten 2952-2954, XP000699461 ISSN: 0003-2700 Zusammenfassung; Abbildung 1 ---	1,9
A	DE 41 39 211 A (HITACHI LTD) 4. Juni 1992 (1992-06-04) Zusammenfassung; Abbildung 1 ---	1
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Duchatellier, M

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 34138 A (UNIV WASHINGTON ; WILSON RICHARD K (US); MARDIS ELAINE R (US); PANU) 18. September 1997 (1997-09-18) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	9

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/EP 99/03834

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9804909	A	05-02-1998	US	5770029 A	23-06-1998
			AU	3968097 A	20-02-1998
DE 4139211	A	04-06-1992	JP	5093711 A	16-04-1993
			US	5192412 A	09-03-1993
WO 9734138	A	18-09-1997	US	5849598 A	15-12-1998
			AU	2325297 A	01-10-1997

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>G01N 27/447</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/64850</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03834		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Dezember 1999 (16.12.99)	
(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juni 1999 (02.06.99)		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 198 26 020.2 10. Juni 1998 (10.06.98) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, D-80539 München (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLER, Christoph [DE/DE]; Schlangenbacher Strasse 34, D-14197 Berlin (DE). EICKHOFF, Holger [DE/DE]; Lützelsteiner Weg 50, D-14195 Berlin (DE). BEHR, Sven [DE/DE]; Ernst-Bruch-Zeile 22, D-13591 Berlin (DE).			
(74) Anwalt: HERTZ, Oliver; V. Bezold & Sozien, Brienner Strasse 52, D-80333 München (DE).			

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR MINIATURIZED, HIGHLY PARALLEL ELECTROPHORETIC SEPARATION

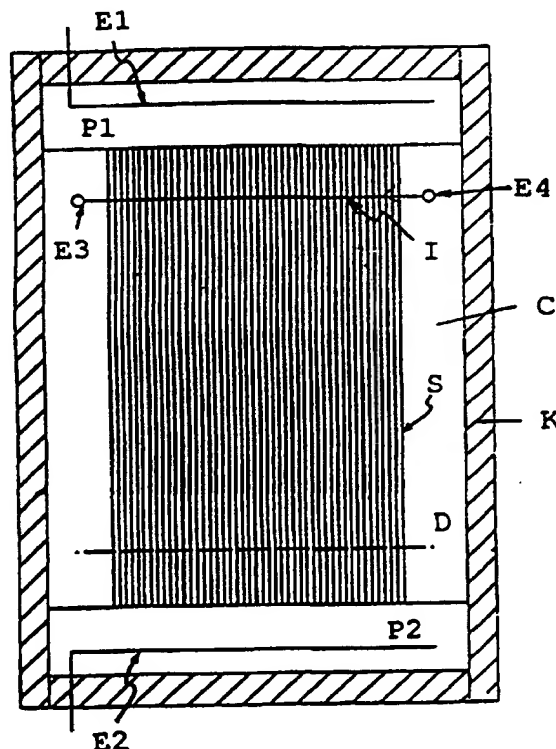
(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR MINIATURISIERTEN, HOCHPARALLELEN ELEKTROPHORETISCHEN TRENNUNG

(57) Abstract

In an electrophoresis device comprising a plurality of separation channels (S) that can be separately loaded with samples, said samples are charged by depositing the samples in a common injection channel (I) that splits the separation channels (S) in the vicinity of a point of intersection between the injection channel (I) and one of the separation channels (S). The samples are transferred into the separation channels (S) by a tension applied in the injection channel (I) and electrophoretically separated in the separation channels.

(57) Zusammenfassung

Bei einer Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen (S) erfolgt die Probenbeschickung durch Probenauftrag in einen gemeinsamen, die Trennkanäle (S) schneidenden Injektionskanal (I) jeweils in der Nähe eines Kreuzungspunktes des Injektionskanals (I) mit einem der Trennkanäle (S). Unter Wirkung einer Spannung im Injektionskanal (I) werden die Proben in die Trennkanäle (S) überführt und dort elektrophoretisch getrennt.



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CJ	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		



Vorrichtung und Verfahren zur miniaturisierten,  
hochparallelen elektrophoretischen Trennung

Die Erfindung betrifft eine Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen, insbesondere eine Elektrophoresevorrichtung, die als Mikrosystem in Chipform hergestellt ist, und ein Elektrophoreseverfahren unter Verwendung einer derartigen Vorrichtung.

Die elektrophoretische Trennung von Substanzen und Substanzgemischen ist ein analytisches Verfahren, das insbesondere in der Biochemie und Molekularbiologie weit verbreitet ist. Die zu trennenden Substanzen werden unter Wirkung eines elektrischen Feldes in einem Trennmedium getrennt und separat detektiert. Insbesondere zur Analyse komplexer Genome und Proteome ist es erforderlich, eine sehr große Anzahl verschiedener Proben (Größenordnung rd.  $10^5$  bis  $10^7$ ) zu analysieren. Daher besteht ein Interesse an möglichst automatisch arbeitenden Analysesystemen mit hohem Probendurchsatz.

Gegenüber den herkömmlichen Elektrophoreseverfahren wurden mit der seit rd. 10 Jahren allgemein bekannten Kapillarelektrophorese die Trenngeschwindigkeit, die Empfindlichkeit und die Möglichkeit zur Automatisierung verbessert bzw. vereinfacht. Bei der Kapillarelektrophorese befindet sich das Trennmedium in einer Kapillare, die von einem Probenreservoir zu einer Auffangvorrichtung führt. Obwohl die Verwendung von Kapillaren den Vorteil einer relativ einfachen Anpassung der Kapillaranordnung in Bezug auf bestimmte Probenreservoirs besitzt, führt die weitere Entwicklung unter Verwendung der

Mikrosystemtechnik zu der seit rd. 5 Jahren allgemein bekannten Miniaturisierung der Kapillarelektrophorese.

Bei der miniaturisierten Kapillarelektrophorese befindet sich das Trennmedium in Mikrokanälen, die als Strukturen in Festkörper-Trägermaterialien z.B. aus Silizium oder auch aus Kunststoffen prozessiert sind. Diese Elektrophoresevorrichtungen in Chipform besitzen zwar die Vorteile einer hohen Trenngeschwindigkeit, einer zur Erzielung vergleichbarer Trennfeldstärken erforderlichen niedrigeren Spannung und einer kostengünstigen Herstellung in großer Stückzahl als Einwegprodukt, ergeben aber auch Nachteile bei der Probenbeschickung oder Probeninjektion in die Trennkanäle. So ist es erforderlich, daß die Injektion in Bezug auf den Injektionsort und das Injektionsvolumen möglichst genau und reproduzierbar erfolgt.

Aus den Publikationen von A.T. Woolley et al. in "Anal. Chem.", Bd. 67, 1995, S. 3676 ff., und in "Anal. Chem.", 1997, Bd. 69, S. 2181 ff., sind Elektrophoresechips mit Kanalstrukturen bekannt, die im folgenden unter Bezug auf die Figuren 3 und 4 erläutert werden. Die Grundstruktur herkömmlicher, miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen besteht in sich kreuzenden Kanälen zur Injektion bzw. zur Trennung. Gemäß Figur 3 ist ein Injektionskanal zwischen den Reservoirien 1 und 3 und ein Trennkanal zwischen den Reservoirien 2 und 4 vorgesehen. Während der Trennung wird zunächst der Injektionskanal mittels einer entsprechenden Elektrodeneinrichtung mit einer Spannung beaufschlagt, um die zu trennende Probe (schwarz gefüllt) in den Kreuzungsbereich zu transportieren. Anschließend erfolgt die Trennung im Trennkanal (schraffiert). Die genannte Kreuzstruktur besitzt die folgenden Nachteile.

Die Reservoirs und Elektrodeneinrichtungen nehmen viel Platz ein, wodurch die Zahl der Elektrophorese-Trennkanäle auf dem Chip beschränkt ist. Durch die ungünstige Geometrie liegen die

Kanäle relativ weit voneinander entfernt, was nachteilig für die Detektion ist. Erfolgt beispielsweise eine Fluoreszenzdetektion der getrennten Substanzen, müssen ungünstige Abbildungsmaßstäbe gewählt oder von einer Scan-Einrichtung große Bereiche abgetastet werden. Dem kann zwar durch Bereitstellung gekrümmter Kanäle begegnet werden, wodurch sich jedoch weitere Nachteile bei der Herstellung und auch der Trennleistung ergeben. Der Parallelisierungsgrad (Zahl der simultan ablaufenden Trennvorgänge) ist beschränkt.

Ein weiterer Nachteil besteht in der hohen Anzahl von Reservoirs und Elektrodenanordnungen. Für  $n$  Kanäle werden  $4n$  Reservoirs und Elektroden benötigt. Dies ist mit einem hohen Platzaufwand und wegen der separaten Ansteuerung auch mit einem hohen Schaltungsaufwand verbunden. Durch kombinierte Verwendung der Anoden und Kathoden einzelner Kanäle konnte bislang maximal eine Reduktion auf  $2n+2$  Elektroden erreicht werden.

Auch die herkömmliche Chipgestaltung gemäß Fig. 4 (A.T. Woolley et al. in "Anal. Chem." 1997, Bd. 69, S. 2181 ff., erlaubt nur eine geringfügig verbesserte Platzausnutzung. Die Trennkanäle sind aufgefächert und werden an jedem Ende von einem gesonderten Probenkanal  $P$  gekreuzt. Diese Anordnung ist auf rd. 12 Kanäle auf einem Chip der Größe  $50 * 75$  mm beschränkt.

Ein grundsätzlicher Nachteil herkömmlicher, miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen besteht darin, daß generell der Probenauftrag wegen des Fehlens einer angepaßten Schnittstelle zwischen den Mikrokanälen und der makroskopischen Welt mit einem übermäßigen Probenverbrauch verbunden ist. So müssen die Probenreservoirs mit relativ großen Volumina befüllt werden, wie dies beispielsweise von S.C. Effenhauser et al. in "Elektrophoresis", 1997, Bd. 18, S. 2203 ff., beschrieben ist. Da

von den Probenreservoirs nur rd. 1% des Volumens in den jeweiligen Trennkanal injiziert wird, ergibt sich ein unakzeptabler Probenverbrauch.

Aufgrund der genannten Nachteile ist der Einsatz miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen bisher nur eingeschränkt möglich.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine verbesserte Elektrophoresevorrichtung anzugeben, bei der eine vergrößerte Zahl von Trennkanälen auf einem Chip angebracht werden kann. Die verbesserte Elektrophoresevorrichtung soll insbesondere eine vereinfachte Geometrie und verbesserte Trenn- und Detektionseigenschaften besitzen. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verwendung einer derartigen Elektrophoresevorrichtung anzugeben, mit dem insbesondere der Probenauftrag in die Elektrophoresevorrichtung vereinfacht und der Probenverbrauch verringert wird.

Diese Aufgabe wird durch eine Elektrophoresevorrichtung und ein Trennverfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 9 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Aufgabe der Erfindung wird insbesondere durch eine neue Kanalgeometrie gelöst, bei der die von den herkömmlichen Kreuzstrukturen an sich bekannten Quer- oder Probenkanäle jedes Trennkanals zu einem gemeinsamen Injektionskanal verbunden werden, der jeden Trennkanal kreuzt. Der Injektionskanal ist mit einer Elektrodeneinrichtung versehen, die lediglich zwei Elektroden an seinen Enden aufweist. In unmittelbarer Nähe jedes Kreuzungspunktes zwischen dem Injektionskanal und den Trennkanälen besitzt der Injektionskanal jeweils einen Auftragsbereich, in dem die Probenbeschickung erfolgt. Auf der dem Auftragsbereich gegenüberliegenden Seite jedes Kreuzungs-

punktes, an dem der Injektions- und der Trennkanal miteinander in Verbindung stehen, besitzt der Injektionskanal gegebenenfalls eine Probenbarriere, um eine Kontamination des nächstfolgenden Auftragsbereichs des benachbarten Trennkanals zu verhindern.

Gemäß einem besonderen Aspekt der Erfindung verlaufen die Trennkanäle durchgehend von einem bis zum anderen Ende des Trägerchips. Dies ermöglicht den Einsatz des Trägerchips in eine wiederverwendbare Elektrophoresekommer mit Pufferreservoir und einer Elektrodenanordnung zur Erzeugung der Trennfeldstärke. Die Trennkanäle sind an den Chipenden offen, so daß durch einfache Einbringung des Trägerchips in die Elektrophoresekommer der Kontakt mit den Pufferreservoir hergestellt werden kann.

Ein weiterer, besonders wichtiger Aspekt der Erfindung besteht in der Kombination einer Elektrophoresevorrichtung mit einer Probenbeschickungseinrichtung in Form eines Mikrodispensers. Dieser besteht aus einem oder mehreren Elementen (Pipetten, Kapillaren, Metallstifte), die entweder aktiv oder passiv Flüssigkeiten aufnehmen und abgeben können. Mit dem Mikrodispenser können in vorbestimmter Weise kleinste Probenvolumina (z.B. 100 pl) jeweils in bestimmte Auftragsbereiche des Injektionskanals eingebracht werden. Für elektrisch geladene Moleküle (Ionen) kann der Mikrodispenser aus dünnen Stahlstiften bestehen, die elektrisch aufgeladen werden können. Durch entsprechendes Anlegen und anschließendes Umpolen eines elektrischen Feldes können die Moleküle aufgenommen und wieder abgegeben werden. Bei einem erfindungsgemäßen Trennverfahren erfolgt somit die Probenbeschickung mit einem Mikrodispenser, der mindestens ein Element (Dispensierpipette, Kapillare oder Stahlstift) besitzt.

Die Moleküle (Ionen) können zusätzlich nach dem Auftragen an speziellen, elektrisch aufladbaren Zonen ("Elektroden") am Anfang des Trennkanals aufkonzentriert ("fokussiert") werden. Nach Auftragung in die Auftragszone wird an die möglichst schmalen (z.B. 50 µm) Zonen ein elektrisches Feld angelegt. Die Moleküle wandern zu diesem Bereich und werden dort festgehalten, wodurch eine Aufkonzentrierung der Probe erfolgt. Danach erfolgt die eigentliche Trennung.

Mit der Erfindung werden die folgenden Vorteile erzielt. Die neue Kanalgeometrie erlaubt eine erhöhte Anordnungsichte der Trennkanäle. So lassen sich beispielsweise rd. 10-fach mehr Trennkanäle pro Chipfläche anordnen, als dies bei herkömmlichen Elektrophoresevorrichtungen möglich ist. Dies erhöht den Parallelisierungsgrad der Analyse erheblich. Ferner wird die Detektion erleichtert und aufgrund der geringen Dimensionen und des günstigeren Abbildungsmaßstabs verbessert. Es ist möglich, sämtliche Trennkanäle gerade auszuführen. Dies erleichtert die Herstellung der Elektrophoresevorrichtung und verbessert die Trenneigenschaften, da die Wanderungseigenschaften der Probe in geraden Kanälen besser kontrolliert werden können. Die Zahl der erforderlichen Elektroden wird auf vier Elektroden (jeweils zwei Elektroden für den Injektionskanal und die Trennkanäle) reduziert. Diese Reduktion ist unabhängig von der Zahl der Trennkanäle. Damit wird ein erheblicher Platzgewinn und eine Vereinfachung der Ansteuerschaltung erzielt.

Die Herstellung der Mikrostrukturen wird erheblich vereinfacht, da die Prozessierung separater Querkanäle unterbleiben kann. Der verbleibende Einbau von zwei Elektroden für den Injektionskanal verringert das Problem der Verbindung von metallischen Elektrodenwerkstoffen und Chip-Kunststoffen, so daß die Kosten zur Chipherstellung verringert werden.

Durch die erfindungsgemäße Probenbeschickung kann die Probenmenge reduziert werden. Bei einer erfindungsgemäßen Elektrophoresevorrichtung müssen gegenüber herkömmlichen Anordnungen lediglich 10 bis 30% des Probenvolumens injiziert werden.

Weitere Vorteile und Eigenschaften der Erfindung sind aus der folgenden Beschreibung der beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Elektrophoresevorrichtung in einer Elektrophoresekammer,
- Fig. 2 eine vergrößerte Draufsicht auf die Kreuzung des Injektionskanals mit zwei Trennkanälen,
- Fig. 3 eine schematische Darstellung einer herkömmlichen Elektrophoresevorrichtung (Stand der Technik), und
- Fig. 4 eine weitere Darstellung einer herkömmlichen Elektrophoresevorrichtung (Stand der Technik).

Die Erfindung wird im folgenden unter Bezug auf eine bevorzugte Ausführungsform beschrieben, bei der ein Trägerchip mit der erfindungsgemäßen Kanalstruktur als separates Teil in einer Elektrophoresekammer vorgesehen ist. Die Erfindung ist jedoch auch mit einer einstückigen Gestalt implementierbar, bei der der Trägerchip fester Teil der Elektrophoresekammer ist.

Die erfindungsgemäße Elektrophoresevorrichtung umfaßt gemäß Fig. 1 eine Vielzahl von Trennkanälen S, die sich von einem ersten Pufferreservoir P1 mit einer ersten Elektrode E1 zu einem zweiten Pufferreservoir P2 mit einer zweiten Elektroden E2 erstrecken. Die Elektroden E1, E2 werden mit einer Spannung (Trennspeisung) beaufschlagt, die zur Ausbildung einer elektrischen Feldstärke in den Trennkanälen S eingerichtet ist,

unter deren Wirkung die Proben mit substanzspezifischen Wanderungsgeschwindigkeiten durch die Trennkanäle wandern. Die Trennkanäle S verlaufen gerade in einem Trägerchip C zwischen den jeweils angrenzenden Pufferreservoirien P1, P2.

Nahe dem einen Ende der Trennkanäle S werden diese vom Injektionskanal I gekreuzt. Der Injektionskanal I ist ebenfalls auf der Oberfläche des Trägerchips C prozessiert, verläuft jedoch schräg oder quer zu den Trennkanälen. Zur Vereinfachung der Ansteuerung und Vereinheitlichung der Trennstrecken ist der Injektionskanal auch gerade und verläuft im wesentlichen senkrecht zur Ausrichtung der Trennkanäle. An den Enden des Injektionskanals I, d.h. beidseitig des von den Trennkanälen S durchsetzten Bereiches sind Elektroden E3, E4 vorgesehen. Die Elektroden E3, E4 werden mit einer Spannung zur Ausbildung einer Feldstärke im Injektionskanal I beaufschlagt, unter deren Wirkung die Probeninjektion jeweils von einem Auftragsbereich in einen der Trennkanäle erfolgt (Injektionsspannung). Die Injektionsspannung ist eine Gleichspannung geeignet gewählter Polarität. Zusätzlich können nach der Injektion die Moleküle an speziellen Zonen durch die Wirkung eines elektrischen Feldes aufkonzentriert werden. Am entgegengesetzten Ende der Trennkanäle S ist eine Detektionszone D vorgesehen. In der Detektionszone D werden die in den Trennkanälen aufgrund ihrer verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten getrennten Substanzen detektiert. Die Detektion erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Fluoreszenz-Messungen o.ä.

Bei der dargestellten Ausführungsform sind die Trennkanäle S rd. 5 cm lang. Die Breite der Trennkanäle kann z.B. im Bereich von einigen 100 µm bis rd. 20 µm liegen. Diese Größen sind jedoch je nach Anwendungsfall veränderlich. Die Trennspannung zwischen den Elektroden E1, E2 und die Injektionsspannung zwischen den Elektroden E3, E4 wird in Abhängigkeit von den gewünschten elektrischen Parametern, den Größenverhältnissen und



den elektrischen Eigenschaften des Trennmediums ausgewählt, wie dies an sich von den herkömmlichen Elektrophoresevorrichtungen mit Kreuzstruktur bekannt ist. Allerdings ist die Injektionsspannung gegenüber der Injektionsspannung an einer einzelnen Kreuzstruktur gemäß Fig. 1 entsprechend der Zahl der Trennkanäle S multiplikativ erhöht, um an jeweils einem Kreuzungspunkt zwischen dem Injektionskanal I und einem Trennkanal S unter Berücksichtigung des Spannungsabfalls an den übrigen Teilen des Injektionskanals I eine genügend hohe Injektionsteilspannung auszubilden.

Der Trägerchip C besitzt eine Abdeckung (nicht dargestellt) der Trennkanäle S, die jedoch den Injektionskanal I oder die Auftragsbereiche A (s. unten) von diesem frei läßt. Die Abdeckung z.B. in Form einer Folie (oder auch einer Flüssigkeit mit geringerer Dichte) dient der Vermeidung von Verunreinigungen und der Ausbildung reproduzierbarer Eigenschaften der Trennstrecken entlang der Trennkanäle S.

Der Trägerchip C ist in die Elektrophoresekammer A zwischen den Pufferreservoirs P1, P2 einsetzbar. Zur genauen Positionierung des Trägerchips C können (nicht dargestellte) Halteinrichtungen an der Elektrophoresekammer K vorgesehen sein.

Fig. 2 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt der Oberfläche des Trägerchips C mit zwei Trennkanälen S und dem Injektionskanal I. Die schematische Darstellung gemäß Fig. 2 zeigt die Trennkanäle mit einer größeren Breite als den Injektionskanal. Je nach Anwendungsfall können diese Verhältnisse umgekehrt sein. Die Breite des Injektionskanals kann insbesondere anwendungsabhängig in Bezug auf eine gewünschte Auflösung der Trennung gewählt werden. Da nach der Trennung der Bereich, auf den eine aufgetrennte Substanz verteilt ist (sogenannte Bande oder Peak), nicht schmaler als der Injektionskanal werden kann, sollte bei hoch auflösenden elektrophoretischen Trennungen der

Injektionskanal genügend schmal gewählt werden. In der Nähe jedes Kreuzungspunktes besitzt der Injektionskanal I jeweils einen Auftragsbereich A, der zur Probenbeschickung vorgesehen ist. Wiederum kann der Auftragsbereich A anwendungsabhängig eine gegenüber dem Injektionskanal I vergrößerte Fläche besitzen. Eine derartige Kanalerweiterung (z.B. in Trichterform) besitzt Vorteile bei der Treffsicherheit der Probenbeschickung mit einem Mikrodispenser. Die Position des Auftragsbereichs A in Bezug auf den benachbarten Trennkanal S bzw. die Polarität der an den Elektroden E3, E4 (s. Fig. 1) angelegten Injektionsspannung wird derart ausgewählt, daß unter elektrischer Feldeinwirkung eine im Auftragsbereich positionierte Probe in den benachbarten Trennkanal S wandert.

Fig. 2 zeigt auf der dem Auftragsbereich A entgegengesetzten Seite der Kreuzungspunkte jeweils eine Probenbarriere z.B. in Form einer Molekülfalle M. Die Probenbarriere kann durch eine Kanalverbreiterung, eine semipermeable Membran (z.B. Dialysmembran), die die Pufferionen durchläßt, die Probenmoleküle jedoch zurückhält, oder durch eine dreidimensionale, poröse Struktur (z.B. ein Gel) gebildet werden, das ebenfalls für die Pufferionen durchlässig, für biologische Makromoleküle hingegen undurchlässig oder hindernd ist. Im Falle der Kanalerweiterung beruht die Barrierewirkung auf der lokalen Verringerung der Dichte der elektrischen Feldlinien, wodurch in diesem Bereich Probenmoleküle eine erhebliche Verlangsamung erfahren, so daß für die Dauer der Trennzeit entlang der Trennkanäle S Probenmoleküle nicht den Auftragsbereich A des nächsten Trennkanals S erreichen können.

Die Anbringung einer Probenbarriere oder Molekülfalle M ist nicht zwingend erforderlich. Es ist alternativ möglich, die geometrischen und elektrischen Eigenschaften der Elektrophoresevorrichtung derart auszuwählen, daß die Wanderung von Proben

im Injektionskanal während der Injektionsphase nicht über den jeweiligen Kreuzungsbereich hinaus erfolgt.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Elektrophoresevorrichtung erfolgt entsprechend den als nächstes beschriebenen Schritten.

Ein Trägerchip C wird zum Trennablauf vorbereitet, indem er mit dem Trennmedium beschickt und abgedeckt wird. Die Abdeckung kann mit einer Folie erfolgen, die den Injektionskanal bei den Auftragsbereichen A offen läßt. Der vorbereitete Trägerchip C wird in die Elektrophoresekammer A eingesetzt. Dieses Einsetzen kann automatisiert z.B. mit einer Stelleinrichtung (Roboter) erfolgen. Das Einsetzen des Trägerchips C ist vergleichbar mit dem Einsetzen eines zweidimensionalen Trenngels in eine entsprechende Elektrophoresevorrichtung bei der Gelelektrophorese. Anschließend wird die Elektrophoresekammer mit Pufferlösung befüllt. Das Befüllen erfolgt derart, daß die Pufferreservoirs P1, P2 mit der Pufferlösung gefüllt sind, so daß die Enden der Trennkanäle S bedeckt sind. Somit besteht eine Verbindung zwischen der Pufferlösung in den Pufferreservoirs P1, P2 und dem Trennmedium in den Kanälen. Die Befüllung erfolgt derart, daß die Oberfläche des Trägerchips C mit der (nicht dargestellten) Abdeckfolie nicht bedeckt wird. Hierzu können gegebenenfalls an den Längsseiten des Trägerchips C hin zu den Pufferreservoirs geeignete Barrieren vorgesehen sein. Anschließend erfolgt die Beschickung der Auftragsbereiche mit einem Mikrodispenser.

Der Mikrodispenser umfaßt ein oder mehrere Elemente (Kapillaren, Metallstifte, Mikropipetten, Mikrotropfenschußeinrichtungen z.B. mit piezoelektrischer Auslösung). Vorzugsweise wird ein Mikrodispenser mit einer programmierbaren Schrittweite im  $\mu\text{m}$ -Bereich verwendet, um eine definierte Probenbeschickung in die Auftragsbereiche A vornehmen zu können. Die Auftragsbereiche A können simultan mit einer Reihe von Mikrodispensern

(entsprechend der Anzahl der Trennkanäle S) oder seriell mit einzelnen Mikrodispensern beschickt werden.

Nach Beschickung der Auftragsbereiche mit Analyten (Probengemische) wandern diese gleichzeitig unter Wirkung des elektrischen Feldes zwischen den Elektroden E3, E4 hin zum benachbarten Trennkanal S und füllen den jeweiligen Kreuzungsbereich. Nach Beendigung dieser Injektionsphase wird das Feld zwischen den Elektroden E3, E4 abgeschaltet. Die Analyten können nun noch zusätzlich durch sich am Anfang des Trennkanals befindliche elektrische aufladbare Zonen aufkonzentriert werden. Danach wird ein elektrisches Feld zwischen den Elektroden E1, E2 gebildet. Unter Wirkung dieses Feldes werden die Analyten in Richtung Detektionszone D transportiert und durch die Bewegung in der Trennmatrix (Gel, Polymerlösung) getrennt. In Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Komponenten oder Bestandteile der Probengemische erreichen diese zeitlich versetzt die Detektionszone D, wo sie einzeln identifiziert werden können. Es kann vorgesehen sein, daß während der Trennphase ein vorbestimmtes, geringes elektrisches Feld zwischen den Elektroden E3, E4 gebildet ist, um im Trennkanal S ein homogenes Feld aufrechtzuerhalten.

Der Trennablauf kann somit drei Phasen besitzen:

Erste Phase: Beschickung aller oder einer Vielzahl der Auftragsbereiche mit einer Mikrodispensiereinrichtung, vorzugsweise gleichzeitig oder in geringem zeitlichen Abstand,

Zweite Phase: Elektrische Injektion durch gleichzeitiges Befüllen aller Kreuzungspunkte zwischen dem Injektionskanal und den Trennkanälen unter Wirkung eines elektrischen Feldes mit anschließender eventueller Aufkonzentrierung an dafür speziell vorgesehenen Zonen, und

Dritte Phase: Parallele Trennung aller Proben in den Trennkä-  
nälen.

Nach der Detektion der Analyt-Bestandteile in der Detektions-  
zone D (Ende der elektrophoretischen Trennung) kann der Trä-  
gerchip C der Elektrophoresekammer A entnommen und entsorgt  
werden. Die Elektrophoresekammer K steht für die nächste Tren-  
nung mit einem neuen Trägerchip C zur Verfügung.

Der beschriebene Ablauf ist vollständig automatisierbar. Ge-  
eignete Stelleinrichtungen setzen den Trägerchip C in die  
Elektrophoresekammer und positionieren den oder die Mikrodis-  
penser an den Auftragsbereichen A. Die Stelleinrichtung kann  
mit einer Bildaufnahmeeinrichtung zur erleichterten Positio-  
nierung der Mikrodispenser in Bezug auf den Trägerchip C aus-  
gestattet sein.

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen (S), die jeweils mit einem Probenkanal verbunden sind, von dem unter elektrischer Feldwirkung Proben in den jeweiligen Trennkanal injizierbar sind,

**dadurch gekennzeichnet**, daß

die Probenkanäle miteinander verbunden sind, so daß ein gemeinsamer Injektionskanal (I) gebildet wird, der an seinen Enden Elektroden (E3, E4) zur Erzeugung der elektrischen Feldwirkung aufweist.

2. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der der Injektionskanal (I) an jeden Trennkanal (S) angrenzend, auf einer vorbestimmten Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes einen Auftragsbereich (A) besitzt, der zur Probenaufnahme mit einem Mikrodispenser eingerichtet ist.

3. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 2, bei der der Injektionskanal (I) an den Auftragsbereichen (A) jeweils Kanalerweiterungen besitzt.

4. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Injektionskanal (I) für jeden Trennkanal auf der dem jeweiligen Auftragsbereich (A) gegenüberliegenden Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes eine Molekülfalle (M) aufweist.

5. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 4, bei der die Molekülfalle (M) eine Kanalerweiterung, eine semipermeable Membran oder eine dreidimensionale, poröse Struktur ist.

6. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trennkanäle (S) und der Injektionskanal (I) auf einem Trägerchip (C) ausgebildet sind, der Teil einer Elektrophoresekammer (K) mit Pufferreservoirien (P1, P2) jeweils mit einer Elektrode (E1 bzw. E2) ist.

7. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 6, bei der der Trägerchip (C) zur Einwegbenutzung eingerichtet und von der Elektrophoresekammer (K) lösbar ist.

8. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die Teil einer Analyseeinrichtung ist, die mindestens einen Mikrodispenser zur Probenzuführung in die Auftragsbereiche (A) des Injektionskanals (I) aufweist.

9. Verfahren zum Einsatz einer Elektrophoreseeinrichtung mit miniaturisierten Trennkanälen (S), die jeweils mit einem Probenkanal verbunden sind, von dem unter elektrischer Feldwirkung Proben in den jeweiligen Trennkanal injizierbar sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Probenbeschickung der Probenkanäle mit einem Mikrodispenser erfolgt.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem die Probenkanäle zu einem Injektionskanal (I) einer Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1-8 zusammengefaßt sind.

11. Verfahren gemäß Anspruch 9 oder 10, bei dem zur Probentrennung die Proben in den Injektionskanal (I) in der Nähe der Kreuzungspunkte zwischen dem Injektionskanal (I) und jeweils einem Trennkanal (S) eingebracht und unter Wirkung eines elek-

trischen Feldes im Injektionskanal in den Trennkanal überführt werden, wo die elektrophoretische Trennung erfolgt.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, bei dem die Proben vor der Trennung in vorbestimmten Zonen am Beginn des Trennkanals elektrisch aufkonzentriert werden.



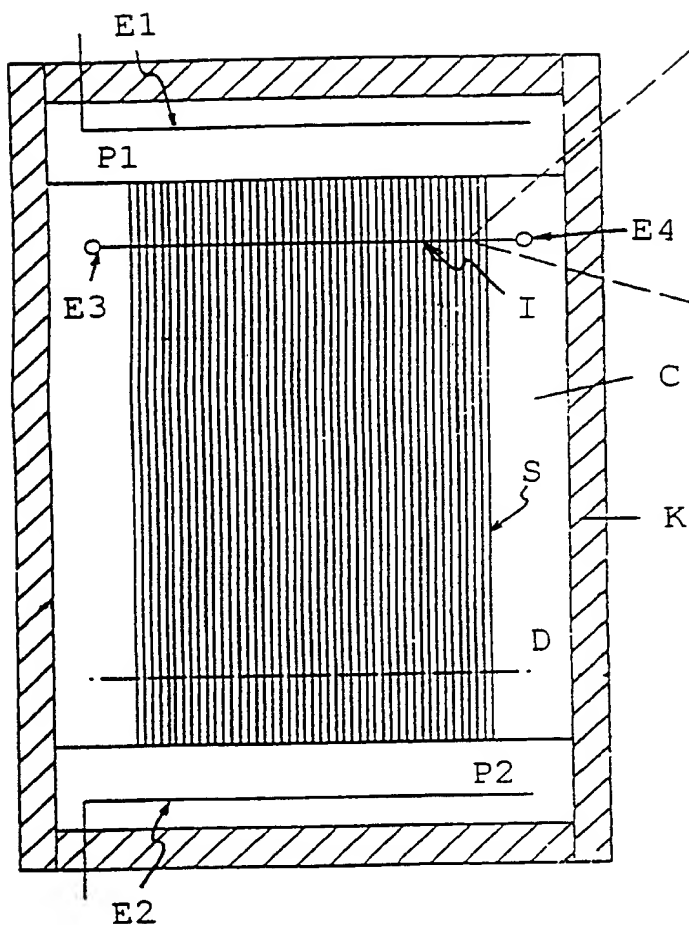


Fig. 1

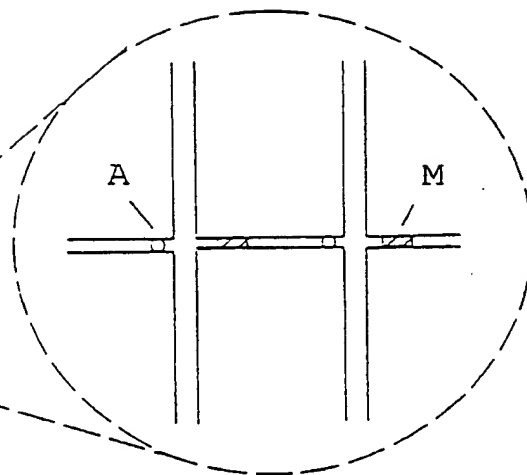


Fig. 2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2/2

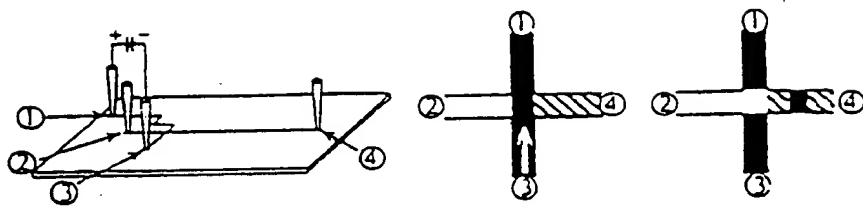


Fig. 3  
(Stand der Technik)

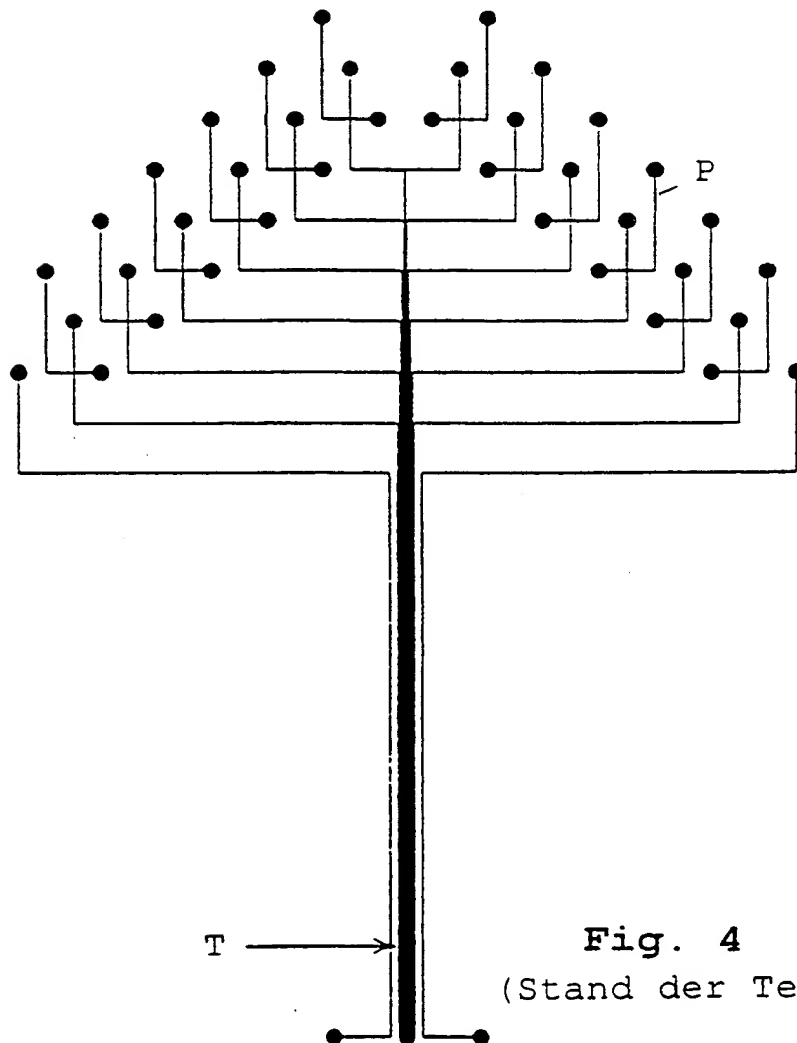


Fig. 4  
(Stand der Technik)

**THIS PAGE BLANK (USP)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 99/03834

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 G01N27/447

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 04909 A (SOANE BIOSCIENCES) 5 February 1998 (1998-02-05) page 26, line 17 - line 28: figure 18 ---	1,9
Y	EVANS C E: "DIRECT ON-LINE INJECTION IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS" ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 69, no. 15, 1 August 1997 (1997-08-01), pages 2952-2954, XP000699461 ISSN: 0003-2700 abstract; figure 1 ---	1,9
A	DE 41 39 211 A (HITACHI LTD) 4 June 1992 (1992-06-04) abstract: figure 1 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 1999

Date of mailing of the international search report

28/09/1999

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Duchatellier, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCI/EP 99/03834

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97 34138 A (UNIV WASHINGTON ; WILSON  RICHARD K (US); MARDIS ELAINE R (US);  PANU) 18 September 1997 (1997-09-18)  abstract; figure 1  -----</p>	9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03834

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804909 A	05-02-1998	US 5770029 A AU 3968097 A	23-06-1998 20-02-1998
DE 4139211 A	04-06-1992	JP 5093711 A US 5192412 A	16-04-1993 09-03-1993
WO 9734138 A	18-09-1997	US 5849598 A AU 2325297 A	15-12-1998 01-10-1997

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



14656/US Hz/hr

CLAIMS (as originally filed)

1. An electrophoresis device with a plurality of separation channels (S) that can be separately loaded with samples, which are each connected with a sample channel, from which samples can be injected into the respective separation channel during exposure to an electrical field, characterized by the fact that the sample channels are interconnected, thereby forming a shared injection channel (I), whose ends have electrodes (E3, E4) for generating the electrical field action.
2. The electrophoresis device according to claim 1, in which the injection channel (I) has an application area (A) adjacent to each separation channel on a predetermined side of the respective crossing point, wherein this application area is adapted to accommodate samples with a micro-dispenser.
3. The electrophoresis device according to claim 2, in which the injection channel (I) has channel expansions at the application areas (A).
4. The electrophoresis device according to one of the preceding claims, in which the injection channel (I) for each separation channel has a molecule trap (M) on the side of the respective crossing point lying opposite the respective application area (A).
5. The electrophoresis device according to claim 4, in which the molecule trap (M) is a channel expansion, a semi-permeable membrane or a three-dimensional, porous structure.
6. The electrophoresis device according to one of the preceding claims, in which the separation channels (S)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

and the injection channel (I) are incorporated on a carrier chip (C), which is part of an electrophoresis chamber (K) with buffer reservoirs (P1, P2) each with one electrode (E1 or E2).

7. The electrophoresis device according to claim 6, in which the carrier chip (C) is designed for disposable use and can be detached from the electrophoresis chamber (K).
8. The electrophoresis device according to one of the preceding claims, which is part of an analyzer, which has at least one micro-dispenser to supply the sample on the application areas (A) of the injection channels (I).
9. A procedure for using an electrophoresis device with miniaturized separation channels (S), which each are connected with a sample channel, from which samples can be injected into the respective separation channel during exposure to an electrical field, characterized by the fact that the sample channels are loaded with samples using a micro-dispenser.
10. The procedure according to claim 9, in which the sample channels are combined into an injection channel (I) of an electrophoresis device according to one of claims 1 - 8.
11. The procedure according to claim 9 or 10, in which the samples are introduced into the injection channel (I) near the crossing points between the injection channel (I) and one respective separation channel (S) for purposes of sample separation, and transferred into the separation channel by exposing the injection channel to an electrical field, with electrophoretic separation taking place in the separation channel.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

12. The procedure according to claim 11, in which the samples are electrically concentrated prior to separation at predetermined zones at the beginning of the separation channel.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**